

⑱ 公開特許公報 (A)

昭63-239228

⑲ Int.CI.⁴

A 61 K 35/78

識別記号

ABD
ADY

庁内整理番号

8413-4C
8413-4C

⑳ 公開 昭和63年(1988)10月5日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

㉑ 発明の名称 免疫賦活剤

㉒ 特願 昭62-73705

㉓ 出願 昭62(1987)3月27日

特許法第30条第1項適用 昭和62年2月25日 日本輸血学会発行の「日本輸血学会雑誌第33巻第2号」に発表

㉔ 発明者	藤巻道男	東京都杉並区高円寺北2-2-8
㉔ 発明者	池松正次郎	東京都世田谷区池尻4-27-32-614
㉔ 発明者	羽田雅夫	東京都世田谷区松原4-29-10-204
㉔ 発明者	福江英尚	東京都新宿区新宿1-7-10-506
㉔ 発明者	福武勝博	神奈川県藤沢市鵠沼松が岡3-8-31
㉕ 出願人	株式会社津村順天堂	東京都中央区日本橋3丁目4番10号

明細書

1. 発明の名称

免疫賦活剤

2. 特許請求の範囲

小柴胡湯よりなる、後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活剤

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活剤に関するものである。

〔従来の技術〕

後天性免疫不全症候群(AIDS)は、免疫不全症候群のウイルス感染によってひき起こされる、重篤な細胞性免疫不全を主徴とする疾患である。この疾患は、根治療法も未確立である上に、致死率も極めて高いため、社会的な問題にまで発展している。

現在、後天性免疫不全症候群の治療薬として、アジドチミジン(AZT)等の抗ウイルス剤、インターロイキン-2、インターフェロン- α 等の免疫賦

活剤が挙げられるが、これらの薬剤には、決定的な治療効果がなく、後天性免疫不全症候群の治療のための治療薬の開発が望まれていた。

〔発明が解決しようとする問題点〕

本発明は、後天性免疫不全症候群の治療を目的とした後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活剤を提供するものである。

〔問題を解決するための手段〕

本発明者等は種々の漢方処方について後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活作用に関する研究を行った結果、柴胡、黄芩、甘草、人参、生姜、大棗、半夏からなる漢方処方、すなわち小柴胡湯に後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活作用のあることを見い出した。本発明はこの知見に基づくもので、小柴胡湯よりなる後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活剤である。小柴胡湯は漢方処方の古典(傷寒論、金匱要略)にその構成生薬、分量、抽出法等が記載されており、肝機能障害、慢性胃腸障害、産後回復不全等の諸疾患に使用されており、また、

癌患者等の免疫賦活作用を有することは既に知られているが、後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫機能を賦活させる作用を有することは従来全く知られていなかつたことである。

本発明でいうところの小柴胡湯とは、傷寒論、金匱要略等の古典の記載に則った生薬の配合割合により製造される小柴胡湯であればいかなるものでもかまわぬ。

小柴胡湯の各生薬の配合割合を例示するならば、柴胡4～7重量部、黄芩3重量部、甘草2重量部、人参2～3重量部、生姜1重量部、大棗2～3重量部、半夏4～5重量部が好ましい。

小柴胡湯は、例えば、柴胡7g、黄芩3g、甘草2g、人参3g、生姜1g、大棗3g、半夏5gを600mlの水で煎じて350mlとし滓を取り去り、再び薬液だけを煎じつめて200mlとし、これを免疫賦活剤として3回に分けて服用することもできるが、服用のし易さ、携帯の便利さを考慮して乾燥エキス粉末としたもの、またこれを製剤化して、漢方薬エキス製剤としたものを免疫賦活剤と

具体例 1

柴胡7g、黄芩3g、甘草2g、人参3g、生姜1g、大棗3g、半夏5gに300mlの精製水を加え、100℃で60分間抽出し、抽出後、遠心分離により固液分離し、得られた分離液を50℃以下で、スプレードライして小柴胡湯乾燥エキス粉末を得た。この乾燥エキス粉末4.5g中の成分を定量したところグリチルリチン42.5mg、バイカリン160mg、サイコサボニン_b4.5mgであった。

[発明の効果]

本発明の免疫賦活剤が、後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活作用を有することについて実験例を挙げて説明する。

実験例 1

血液製剤の輸注により後天性免疫不全症候群のウイルス感染者となつた血友病患者1名に、上記具体例1で得たエキス粉末4.5gを、1日3回に分けて3ヶ月間投与した。投与前、ならびに投与

して用いることもできる。

特に下記の方法のもとに製造される小柴胡湯がその薬理作用を期待する上で好ましい。

傷寒論、金匱要略に則つて、柴胡7g、黄芩3g、甘草2g、人参3g、生姜1g、大棗3g、半夏5gに10～12倍量の精製水を加え、95～100℃で60分間程度抽出し、抽出後、固液分離し、得られた分離液をスプレードライして小柴胡湯乾燥エキス粉末（乾燥エキス粉末4.5g中、グリチルリチン25.0～52.0mg、バイカリン90～210mgおよびサイコサボニン_b2.3～6.9mgを含む）を得る。

製剤化にあたつては、乾燥エキス粉末に、通常の製剤に用いる適當な賦形剤、補助剤等を加えて製剤製造の常法に従つて散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの製剤にすることができる。

本発明の免疫賦活剤の製造の具体例を示すと次の如くである。

後1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月に白血球数、リンパ球数、ヘルパーT細胞(OKT4)数、サブレツサーT細胞(OKT8)数、OKT4/OKT8比およびトゥーカラー(Two-color)解析値の変化を測定した。

その結果、OKT4/OKT8比が、投与前の0.37であつたのが、投与後6ヶ月では0.55に増加し、OKT8数が649/ μ lから390/ μ lに低下した。

実験例 2

後天性免疫不全症候群のウイルス感染者5症例に、上記具体例1で得たエキス粉末4.5gを、1日3回に分けて3ヶ月間投与した。投与前、投与後1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月の白血球数、リンパ球数、ヘルパーT細胞(OKT4)数、サブレツサーT細胞(OKT8)数、OKT4/OKT8比およびトゥーカラー(Two-color)解析値の変化を測定した。

その結果を第1表に示す。

第1表

リンパ球数増加	60%
O K T 4 数増加	60%
O K T 8 数増加	60%
O K T 4 / O K T 8 比増加	40%
トゥーカラー解析	
C D 4 + 2 H 4 + 値上昇	80%
C D 4 + 2 H 4 - 値上昇	20%
C D 8 + C D 1 1 + 値上昇	80%
C D 8 + C D 1 1 - 値上昇	40%
C D 8 + H L A - D R + 値上昇	60%
L e u 7 + C D 1 6 + 値上昇	40%
L e u 7 + C D 1 6 - 値上昇	60%

以上の結果より、本発明の免疫賦活剤が、後天性免疫不全症候群のウイルス感染者の免疫賦活作用を有することが確認された。

次に、本発明の免疫賦活剤の経口投与での急性毒性試験を ddY 系雄性マウス、及びウイスター

打錠して、直径 2.0 mm、重量約 2.3 g のスラッシュ錠を作りこれを、オシレーターにて粉碎し、整粒し、篩別して 2.0 ~ 5.0 メッシュの粒子の良好な顆粒剤を得た。

この顆粒剤は、症状に合わせて 1 回量 0.5 ~ 4.5 g (本発明の免疫賦活剤の乾燥エキス粉末重量として 0.34 ~ 3.10 g に相当) を 1 日 3 回服用する。

実施例 2

上記の具体例 1 により製造した乾燥エキス粉末 2.00 g を微結晶セルロース 2.0 g およびステアリン酸マグネシウム 5 g と混合し、この混合物を単発式打錠機にて打錠して直径 7 mm、重量 2.25 mg の錠剤を製造した。本錠剤 1 錠中には本発明の免疫賦活剤の乾燥エキス粉末を 2.00 mg 含有する。本錠剤は、症状に合わせて 1 回量 2 ~ 16 錠を 1 日 3 回服用する。

実施例 3

上記の具体例 1 により製造した乾燥エキス粉末 5.00 mg を硬カプセルに充填した。本カプセルは、

(Wistar) 系雄性ラットを用いて行つたところ、具体例 1 で得た本発明の免疫賦活剤は、1.5 g/kg (投与限界) の経口投与でも、死亡例はなかった。このように、本発明の免疫賦活剤は、極めて毒性が低く安全性の高いものである。尚、小柴胡湯は古来より現在に至るまで漢方薬として臨床に用いられ、副作用が少ないことが確認されている。本発明における実験データ及び急性毒性試験の結果から考えて、本発明の免疫賦活剤の有効投与量は、患者の年令、体重、疾患の程度によつても異なるが、通常成人量で乾燥エキス粉末量として 1 日量 1 ~ 10 g を症状に合わせて、1 日 3 回に分けての服用が適当と認められる。

次に、実施例を示して、具体的に説明するが、本発明は、これにより制限されるものではない。

実施例 1

上記の具体例 1 により製造した乾燥エキス粉末 2.00 g を乳糖 8.9 g 及びステアリン酸マグネシウム 1 g と混合し、この混合物を単発式打錠機にて

症状に合わせて 2 ~ 20 カプセルを 1 日 3 回に分けて服用する。

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代表者 津村 昭

